



Reporte de caso

Enfermedad tiroidea posterior a vacunación contra SARS- COV-2

Thyroid disease following SARS- COV-2 vaccination

Melissa Lara MD^a
Kenji Kuratomi MD^a
María Antonia Escobar MD^a
Alin Abreu MD^c
Alejandro Román MD^b

^a Medicina Interna, Universidad Libre. Cali, Colombia.

^b Endocrinólogo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Endocrinólogo, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: parte esencial del manejo y control de la pandemia por SARS-CoV-2 ha sido la vacunación. Sin embargo, las sales de aluminio usadas en las vacunas para potenciar el sistema inmune, pueden asociarse con el síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Esta condición se ha relacionado con otros factores, como agentes infecciosos, implantes de silicona e inoculación de aceites minerales. Hay poca información acerca de enfermedades endocrinas autoinmunes y ASIA después de la vacunación para SARS-CoV-2. **Objetivo:** reportar los casos relacionados con enfermedad tiroidea posterior a la vacunación para COVID-19, en pacientes que asistieron a la consulta de endocrinología en la clínica Imbanaco, Cali, Colombia, en 2021. **Métodos:** descripción clínica, de laboratorio e imágenes de 8 pacientes que acudieron a la consulta de endocrinología. **Resultados y discusión:** 87.5% eran de sexo femenino de 46.8 ± 10 años, el tiempo entre la aplicación de la vacuna y la aparición de los síntomas fue 13.8 días y la vacuna más relacionada fue Pfizer/BioNTech seguida por Sinovac-CoronaVac y AstraZeneca/AZD1222. La presentación de tiroiditis subaguda estuvo presente en el (37.5%), enfermedad de Graves (37.5%), tiroiditis silente (12.5%) e hipotiroidismo (12.5%). Los síntomas más comunes fueron mialgias y palpitaciones. El hallazgo ecográfico más común fue tiroiditis subaguda. **Conclusiones:** en esta serie de casos, reportamos una relación entre la vacunación y la aparición de enfermedad tiroidea por SARS-CoV-2. dado que estos eventos son motivo de controversia, serán necesarios otros estudios que ayuden a establecer si existe o no causalidad.

Palabras clave: tiroiditis subaguda, SARS-CoV-2, COVID-19, vacuna, síndrome autoinmune auto inflamatorio inducido por adyuvante

(ASIA).

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: noviembre 28 de 2022

Fecha aceptado: junio 22 de 2023

Autor para correspondencia:

Dra. Melissa Fernanda Lara:
melissaf-larav@unilibre.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1440

ABSTRACT

Introduction: Vaccines have been an essential part of the SARS-CoV-2 pandemic management and control. However, aluminum salts in vaccines, used to enhance the immune response, may be associated with autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). This syndrome has been linked to other factors, such as infectious agents, silicone implants, and mineral oil inoculation. Data on autoimmune endocrine disorders and ASIA following SARS-CoV-2 vaccination is scant. **Objective:** to report cases of thyroid disorders following COVID-19 vaccination, in patients who attended the endocrinology clinic at Clínica Imbanaco, Cali, Colombia, in 2021. **Methods:** clinical, laboratory and imaging description of 8 patients who attended the endocrinology service. **Results and discussion:** 87.5% were females, aged 46.8 ± 10 years. Time between vaccine administration and symptoms onset was 13.8 days and the most related vaccine was the Pfizer/BioNTech vaccine followed by Sinovac-CoronaVac and AstraZeneca/AZD1222 vaccines. Subacute thyroiditis presented in 37.5%, Graves' disease in 37.5%, silent thyroiditis in 12.5% and hypothyroidism in 12.5%. Myalgias and palpitations were the most common symptoms. Subacute thyroiditis was the most common ultrasound finding. **Conclusions:** our case series evidences a relationship between thyroid disease and SARS-CoV-2 vaccination. Given controversy remains, further studies will be necessary to establish causality.

Keywords: subacute thyroiditis, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine, autoimmune/inflammatory system induced by adjuvants (ASIA).

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La pandemia relacionada con la infección por Coronavirus 2019 (SARS-CoV2) genera un síndrome de dificultad respiratoria agudo severo impactando de forma significativa la morbilidad y mortalidad a nivel global. En la actualidad se han implementado diversos métodos de vacunación para prevenir infecciones graves y desenlaces fatales.¹ Es importante conocer las reacciones adversas y efectos secundarios relacionados con la vacunación. El síndrome autoinmune-inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés), es una reacción mediada por moléculas inmunológicas, agentes infecciosos, inoculación de aceites minerales o sales de aluminio que funcionan potenciando la respuesta inmunitaria específica del antígeno.² En medicina las sales de aluminio se emplean en la producción de vacunas para lograr mayor inmunogenicidad.² Desde su introducción como entidad patológica en 2011 por Shoenfeld y col.³ se han informado más de 4.000 casos de síndrome de ASIA con diversa gravedad clínica y la mayoría con antecedente de exposición al adyuvante (síndrome de Shoenfeld).⁴ Existen criterios que sugieren el diagnóstico de ASIA, siendo los principales la exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona, adyuvante), que el retiro del estímulo induzca mejoría, hallazgos histopatológicos característicos y la aparición de manifestaciones clínicas típicas como mialgias, miositis, artralgias, artritis, fatiga crónica, somnolencia, manifestaciones neurológicas en especial enfermedad desmielinizante, deterioro cognitivo y pirexia. Los criterios menores son la producción de autoanticuerpos, la evolución de enfermedad autoinmune,

la presencia de HLA específicos y otra sintomatología como síndrome de intestino irritable.⁵ En cuanto a la vacunación se ha evidenciado que induce manifestaciones autoinmunes, así como la producción de autoanticuerpos.⁶ Existen casos de exacerbación de enfermedades reumatológicas preexistentes e incluso el desarrollo de autoanticuerpos en modelos animales genéticamente predispuestos.^{6,7}

Así mismo se han descrito fenómenos posteriores a la vacunación con enfermedades endocrinas autoinmunes, en especial después de recibir vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), influenza y hepatitis B. El espectro clínico incluye tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves (EG), tiroiditis subaguda, insuficiencia ovárica y diabetes tipo 1.^{5,8}

Con el plan de vacunación global establecido para mitigar la morbimortalidad asociada con la infección por COVID-19, exponemos nuestra experiencia sobre la enfermedad tiroidea relacionada con la vacunación. En la actualidad hay descripciones puntuales de casos, que en conjunto con el presente trabajo van a contribuir al conocimiento del personal de salud para la detección y tratamiento oportuno de esta condición.

METODOLOGÍA

Se evaluaron 8 pacientes mayores de 18 años con enfermedad tiroidea relacionada con vacunación contra SARS-CoV-2 en un solo centro de la ciudad de Cali, Colombia de junio a diciembre de 2021. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica basado en recolección de signos y síntomas relacionados con enfermedad tiroidea y síndrome

de ASIA. Se realizaron estudios de función tiroidea, autoanticuerpos, reactantes inflamatorios, ecografía y gammagrafía de tiroides; todos los estudios fueron realizado en la clínica Imbanaco.

Los criterios de inclusión fueron: mayores de 18 años con enfermedad tiroidea de novo o descompensación de enfermedad previa documentada mediante sintomatología, alteración de pruebas de función tiroidea y autoanticuerpos, hallazgos imagenológicos con signos de tiroiditis, hipertiroidismo por ecografía, alteraciones por gammagrafía con tecnecio (^{99m}Tc) y que hubieran recibido vacuna contra SARS-CoV-2 en los últimos 2 meses; se excluyeron los casos con infección previa por SARS-CoV-2 documentada por pruebas moleculares y los pacientes con síndrome de ASIA por otras causas como vacunas, implantes de silicona, infecciones virales recientes, inoculación de aceite mineral.

RESULTADOS

Características clínicas

Se evaluaron 8 pacientes en el servicio de consulta externa de endocrinología en la ciudad de Cali, de estos 7 fueron mujeres con edad promedio de 46.8 años (rango: 25 a 64 años), 2 pacientes tenían enfermedad tiroidea previa, uno de ellos con antecedente de esclerosis múltiple sin

tratamiento con inmunoterapia y otra paciente con historial de pancreatitis autoinmune (**tabla 1**)

Las manifestaciones clínicas se describen en la **tabla 2**, siendo los principales síntomas, palpitaciones, mialgias y dolor cervical. Seis pacientes presentaron hipertiroidismo, la mitad atribuido a tiroiditis subaguda y otra a enfermedad de Graves confirmada. Además, se observó un caso de tiroiditis silente y de hipotiroidismo primario inmunomediado, con pruebas de función tiroidea normales; en cuanto a los anticuerpos se documentó la presencia de anti-TPO en 75% de los pacientes, anti-tiroglobulina en 62.5%. El 37.5 % presentó positividad para el anticuerpo antirreceptor de TSH; 87.5% de los pacientes presentaron hallazgos ecográficos compatibles con tiroiditis subaguda, uno presentaba bocio multinodular con pruebas de función tiroideas normales, previas a la vacunación.

La vacuna con mayor relación de enfermedad tiroidea fue la de Pfizer/BioNTech en 75% de los pacientes, 1 caso con Sinovac/CoronaVac y otro AstraZeneca/AZD1222. La media de tiempo entre vacunación y las manifestaciones clínicas fue de 13.87 días, la descripción de los estudios de laboratorio en pacientes con hipertiroidismo y tiroiditis silente se evidencian en la **tabla 3**. Hasta la fecha en el seguimiento, 2 pacientes han presentado resolución clínica y de laboratorio.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Edad y sexo	Tipo de vacuna	Tiempo entre la vacunación y los síntomas.	Historia de enfermedad tiroidea	Historia personal o familiar de autoinmunidad
Caso 1	77 años, F	Corona Vac	12 días	Bocio tiroideo multinodular	No
Caso 2	34 años, F	BNT162B2	8 días	No	No
Caso 3	30 años, F	BNT162B2	10 días	Hipotiroidismo	No
Caso 4	51 años, M	BNT162B2	9 días	No	No
Caso 5	43 años, F	BNT162B2	12 días	No	Esclerosis múltiple
Caso 6	58 años, F	BNT162B2	20 días	No	Pancreatitis autoinmune
Caso 7	62 años, F	AZD1222	25 días	No	No
Caso 8	29 años, F	BNT162B2	15 días	No	No

Abreviaturas: F: femenino; M: masculino; BNT162B2: Pfizer/BioNTech; Corona Vac: Sinovac/CoronaVac; AZD1222: AstraZeneca/AZD1222.

Fuente: los autores.

Tabla 2. Resultados

Características clínicas	
Edad en años (media)	46.8
Género femenino	7/8 (87.5%)
Hipotiroidismo previo	1/8 (12.5%)
Bocio previo	1/8 (12.5%)
Otras comorbilidades	4/8 (50%)
Sintomatología	
Palpitaciones	5/8 (62.5%)
Mialgia	5/8 (62.5%)
Dolor cervical	4/8 (50%)
Debilidad muscular	4/8 (50%)
Fatiga crónica	4/8 (50%)
Artralgias	3/8 (37.5%)
Exoftalmos	3/8 (37.5%)
Insomnio	2/8 (25%)
Xerostomía	1/8 (12.5%)
Ayudas diagnósticas	
Anticuerpos anti TPO	6/8 (75%)
Anticuerpos anti-tiroglobulina	5/8 (62.5%)
Anticuerpos anti-receptor-TSH	3/8 (37.5%)
Tiroiditis subaguda por ecografía	7/8 (87.5%)
Bocio multinodular por ecografía	1/2 (12.5%)
Gammagrafía con Tecnecio (99mTc) en 3/8 pacientes	
Bocio hipocaptante índice de retención 1%	1 (12.5%)
Bocio difuso hipercaptante con índice de retención del 17 y 22%	2 (25%)
Diagnósticos	
Hipertiroidismo clínico	6/8 (70%)
Enfermedad de Graves	3/8 (37.5%)
Tiroiditis subaguda	3/8 (37.5%)
Tiroiditis silente	1/8 (12.5%)
Hipotiroidismo primario	1/8 (12.5%)
Vacunación	
Pfizer/BioNTech	6/8 (75%)
Sinovac/CoronaVac	1/8 (12.5%)
AstraZeneca/AZD1222	1/8 (12.5%)
Vacunación a inicio de sintomatología en días (media)	13.87
Resolución del cuadro	2/8 (25%)

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Los adyuvantes son sustancias inmunológicas y farmacológicas activas que hacen parte esencial de las vacunas, dado que incrementan la capacidad de generar una mayor respuesta inmune aumentando su efectividad y potencia. Sin embargo, en individuos genéticamente predispuestos pueden causar efectos secundarios como el ASIA.⁵ Se han reportado casos posvacunación asociados con enfermedades endocrinológicas, sin embargo, hay pocos datos con enfermedades tiroideas a pesar de ser una de las entidades más comunes en endocrinología. Hay reportes de tiroiditis y enfermedad de Graves posvacunación de VPH e Influenza (*Vaxigrip* y *H1N1*). Bragazzi y col. describieron un rango de presentación de ASIA entre 2 a 60 días posteriores a la vacunación no relacionada a SARS-CoV-2.⁵

Las vacunas que estuvieron relacionadas en nuestro estudio con los eventos previamente mencionados fueron BNT162B2 SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (Universidad de Oxford, AstraZeneca y Serum Institute of India) y CoronaVac (Sinovac). Tiene varios adyuvantes que incluyen sales de aluminio emulsiones, AS01B y compuestos lipídicos que inducen una respuesta celular y humoral sostenida. En cuanto a lo observado en la serie de casos, la vacuna Pfizer-BioNTech estuvo relacionada en el 75% de los casos, Sinovac/CoronaVac 12.5% y AstraZeneca/AZD1222, 12.5% con una media de inicio de síntomas de 13.8 días. Siete de los casos posteriores a segunda dosis y uno posterior a primera dosis. Existen reportes de ASIA relacionado con tiroiditis subaguda en 3 pacientes vacunados previamente con Sinovac⁹ y enfermedad de Graves en 2 pacientes vacunados con Pfizer¹⁰ con una media de inicio de síntomas entre 3-7 días.^{9,10}

Recientemente se realizó la descripción de un paciente con historia de Enfermedad de Graves controlada, tenía vacunación previa con Pfizer, posterior al cuarto día del refuerzo con AstraZeneca presentó exacerbación de

Tabla 3. Resultados de laboratorios de pacientes con tiroiditis e hipertiroidismo

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Media
TSH (0.38-5.33 mIU/L)	0,006	0,56	0,01	0,003	0,16	0,00	0,003	0.1060
FT4 (0.93-1.7 ng/dL)	4.30	1.09	6	1.56	1.98	2.63	2.46	2.86
Anti TPO (0-9 IU/mL)	<5	84	1828	10.7	73.8	121	4.46	303.85
Anti Tg (0-4 IU/mL)	<3	32.59	73	133	534	NA	1.19	129.46
TRAB (<1.5 IU/L)	12	46	NA	<0.6	NA	NA	12	17.65

Abreviaturas: Anti-Tg, anticuerpos antitiroglobulina; Anti-TPO, anticuerpos antiperoxidasa; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación eritrocitaria; FT3, triyodotironina libre; FT4, tiroxina libre; NA, no evaluado; TRAB, anticuerpos anti-receptores de TSH; TSH, hormona estimulante de tiroideas; WBC, leucocitos en sangre periférica. Fuente: los autores.

enfermedad tiroidea.¹¹ Otros dos casos similares fueron publicados en julio 2021 por G. Zettinig y col. donde una de ellas presentó recurrencia de su enfermedad posterior a 17 años de mantenerse eutiroidea.¹² Si bien, el rango de presentación de nuestra serie de casos es mayor como previamente se describió, existen estudios con diferentes vacunas que han desarrollado ASIA hasta 60 días posteriores a la aplicación. El 100% de los pacientes generaron enfermedad tiroidea mediada por autoanticuerpos, aquellos con tiroiditis subaguda elevaron predominantemente anti-TPO y anti-tiroglobulina. La Enfermedad de Graves se documentó mediante producción anticuerpos contra receptor de TSH y gammagrafía con Tecnecio (^{99m}Tc). Lo anterior abre la posibilidad de una relación entre enfermedad tiroidea inmunomediada después de vacunación, cumpliendo criterios para síndrome autoinflamatorio/autoimmune inducido por adyuvante⁸, es por esto la necesidad de otros estudios para establecer la causalidad.

En cuanto a la presentación clínica, los síntomas más frecuentes observados fueron palpitaciones, mialgias, dolor cervical, fatiga y debilidad muscular, los cuales corresponden a los descritos en la literatura.¹³ También se ha referido crecimiento de la glándula tiroidea, fiebre, masa palpable e incluso hospitalizaciones por tirotoxicosis.⁵ Todos los pacientes fueron evaluados en el servicio de consulta externa e incluso se presentó un caso asintomático con tiroiditis silente en quien posterior a un chequeo médico de rutina, se encontró alteración en las pruebas de función tiroidea.

CONCLUSIÓN

Si bien debido a la escasa literatura, no se puede establecer la vacunación como agente causal de enfermedad tiroidea, existe una importante correlación entre la administración de vacunas contra el SARS-CoV-2 y ASIA. Estudios adicionales prospectivos multicéntricos pueden permitir la asociación y la frecuencia de estos eventos. Cabe aclarar que ante la pandemia actual, los beneficios de la vacunación superan los potenciales riesgos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. World Health Organization; 2021. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA47GNBhDrARIsAKfZ2rCEVMlVbm_LadaZ6hQtDqFdfaUmPAi4tIYN193-UPHARDNWzrlum8kaAphEEALw_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA47GNBhDrARIsAKfZ2rCEVMlVbm_LadaZ6hQtDqFdfaUmPAi4tIYN193-UPHARDNWzrlum8kaAphEEALw_wcB)
2. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, Perricone C, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus*. 2017;26(7):675-681. <https://doi.org/10.1177/0961203316686406>.
3. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.003>.
4. Plitas G, Rudensky AY. Regulatory T Cells: Differentiation and Function. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(9):721-725. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0193>.
5. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101412. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101412>.
6. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
7. Vojdani A, Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
8. Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Thyroid Autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7:150. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00150>.
9. Iremlı BG, Sendur SN, Unluturk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2600-2605. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab373>.
10. Vera-Lastra O, Navarro AO, Domıguez MPC, Medina G, Valadez TIS, Jara LJ. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid*. 2021;31(9):1436-1439. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0142>.
11. Sriphrapradang C. Aggravation of hyperthyroidism after heterologous prime-boost immunization with inactivated and adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine in a patient with Graves' disease. *Endocrine*. 2021;74(2):226-227. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02879-8>.
12. Zettinig G, Krebs M. Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(1):227228. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01650-0>.
13. Das L, Bhadada SK, Sood A. Post-COVID-vaccine autoimmune/inflammatory syndrome in response to adjuvants (ASIA syndrome) manifesting as subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(2):465-467. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01681-7>.